

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N°

POUR
LE DOCTORAT EN MEDECINE

PRÉSENTÉE PAR

Maurice DEBRAY

Interne des Hôpitaux de Paris

LA DIFFUSION DE LA PEPSINE

dans

L'ORGANISME

(Travail du Service du Docteur Loeper)

Président de thèse : M. le Professeur **Ch. ACHARD**

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, Boulevard Saint-Germain

1922

Faculté de Médecine de Paris

DOYEN :

PROFESSEURS :

Anatomie
 Anatomie médico-chirurgicale
 Physiologie
 Chimie organique et chimie médicale
 Chimie organique et chimie générale
 Bactériologie
 Parasitologie et Histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale
 Pathologie et Thérapeutique générale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène
 Médecin légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en-
 céphale
 Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies contagieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique des maladies des voies urinaires

Clinique d'accouchement

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile
 Clinique thérapeutique
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale

M. ROGER

MM.

NICOLAS
 CUNEO
 Ch. RICHET
 André BROCCA
 DESGREZ
 BEZANÇON
 BRUMPT
 Marcel LABBE
 RENON
 LECENE
 LETULLE
 PRENANT
 POUCHET
 CARNOT
 Léon BERNARD
 BALTHAZARD
 MENETRIER
 ROGER
 ACHARD
 WIDAL
 GILBERT
 CHAUFFARD
 MARFAN
 NOBECOURT

X.
 JEANSELME
 Perre MARIE
 TEISSIER
 DELBET
 LEJARS
 HARTMANN
 GOSSET
 DE LAPERSONN
 LEGUEU
 BAR
 COUVELAIRE
 BRINDEAU
 J. L. FAURE
 Auguste BROCA
 VAQUEZ
 SEBILEAU
 DUVAL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI
 ALGLAVE
 BASSET
 BAUDOIN
 BLANCHETIERI
 BRANCA
 CAMUS
 CHAMPY
 CHEVASSU
 CHIRAY
 CLERC
 DEBRE
 DESMARET

DUVOIR
 FIESSEINGER
 GARNIER
 GOUGEROT
 GREGOIRE
 GUENIOT
 GUILLAIN
 GUILLEMINOT
 HEINTZ-BOYER
 JOYEUX
 LABBE (Henri)
 LIGNEL-LAVASTINE
 LANGLOIS

LARDENNOIS
 LE LORIER
 LEMIERRE
 LEQUEUX
 LEREBoullet
 LERI
 LEVY-SOLAL
 MATHIEU
 METZGER
 MOCQUOT
 MULON
 OKINCZYC
 PHILIBERT

RATHERY
 RETTERER
 RIBIERRE
 RICHAUD
 ROUSSY
 ROUVIERE
 SCHWARTZ (A)
 TANON
 TERRIEN
 TIFFENEAU
 VILLARET

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE
(In memoriam)

A MA MERE

A ANDRÉ *LEPINE*
tué à l'ennemi

A GASTON KRANTZ
tué à l'ennemi

Meis et amicis

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

A LA FACULTÉ

MÉDECIN DE L'HOPITAL BEAUJON

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*En témoignage de mon admiration
et de mon attachement respec-
tueux.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ WALTHER
(1907-1908)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TUFFIER
(1909)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ED. SCHWARTZ.
(Externat 1909-1910)

M. LE PROFESSEUR DEBOVE. (*In memoriam*)
(Externat 1910-1911)

M. LE PROFESSEUR ACHARD
(Externat 1911-1912)

M. LE PROFESSEUR CHAUFFARD
(Externat 1912-1913)
(Internat 1919-1920)

M. LE DOCTEUR DUFOUR
(Internat 1920-1921)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LOEPER
(Internat 1921-1922)

M. LE PROFESSEUR ACHARD
(Internat 1922-1923)

M. LE PROFESSEUR SIEUR, du Val-de-Grâce.

MM. LES DOCTEURS BRULE, CAPETTE, CHEVRIER,
DUVOIR, FAROY, FOIX, HALBRON, HERS-
CHER, SAUVE, TREMOLIERES, J. TROI-
SIER, Médecins et Chirurgiens des Hôpitaux.

MM. LES DOCTEURS BRODIN, FEUILLE, FLAN-
DIN, HUBER, MOUGEOT, RIBOT, ROUILLARD,
THIERS, TONNET.

*Avant de commencer la rédaction de ce travail,
nous tenons à témoigner toute notre reconnais-
sance à M. le Professeur Agrégé LOEPER,
qui nous a indiqué l'objet de cette thèse.*

*Il nous a éclairé de ses conseils et a tou-
jours été pour nous un maître très
bienveillant. Nous sommes heureux de
l'assurer ici de nos sentiments de
très profonde et très affectueuse
déférence.*

INTRODUCTION

L'origine de la pepsine gastrique, les conditions de sa sécrétion, son action sur les albumines, son dosage même ont été souvent étudiés. On s'est par contre fort peu préoccupé de ce que pouvait devenir ce ferment après avoir rempli ses fonctions digestives. Il était assez généralement admis que la pepsine restait mêlée à la masse alimentaire et était détruite plus ou moins complètement dans la traversée intestinale, sans qu'aucun argument sérieux, d'ailleurs, fût apporté à l'appui de cette hypothèse.

En 1861, Brücke (1), le premier, observa la digestion de la fibrine placée dans l'urine. Depuis cette époque, tant en France qu'à l'étranger, l'étude des ferments urinaires fut l'objet de nombreuses recherches. Il faut citer celles de Bechamp qui leur consacra de nombreux travaux (2) dont les premiers datent de 1865, de Grützner (3), de Gehrig (4), de Sahli (5), de Leo, de Stadelman, de Hoffmann, de Mya et Belfanti (6), de Patella et Vasilewski.

(1) Brücke. Sitzung Kais. Acad. d. Wiss, t. xxxvii et xliii — 1861.

(2) A. Bechamp. — Ferments et fermentations de l'urine. *Bull. Acad. Méd.*, t. x, 1881.

(3) Grützner. — Über fermenten im Harn. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1891

(4) Gehrig. — Über fermenten im Harn. *Arch. f. d. g. phys. von Pflü*, t. 38 — 1886.

(5) Sahli. — Über das Vorkommen von Pepsin in normalen menschlichen Harn. *Arch. f. phys. von Plüger*, 1885.

(6) Mya et Belfanti. — Le ferment de l'urine humaine, *Gas. osp. Milano*, 1888.

Derome, dans sa thèse, en 1896, exposa les preuves chimiques de l'origine gastrique du ferment retrouvé dans l'urine, de son identité avec la pepsine : action en milieu chlorhydrique, formation de peptones, variations du pouvoir peptique de l'urine avec les périodes digestives.

MM. Lœper et Esmonet, en 1908, confirmèrent ces résultats et apportèrent des constatations nouvelles, sur lesquelles nous aurons à revenir.

Enfin, M. Lœper, en 1921, démontra la présence de pepsine dans le tronc du pneumogastrique gauche en digestion et dans le bulbe. Le sciatique et le cerveau prélevés dans les mêmes conditions ne présentaient aucun pouvoir peptique. La pepsine ne reste donc pas confinée à l'intérieur du tube digestif. Son élimination par les urines est forcément précédée d'une étape sanguine qui, jusqu'ici, à notre connaissance, n'a pas été étudiée.

La pepsine n'emprunte d'ailleurs pas que cette voie pour assurer sa diffusion, elle progresse avec éléction le long des conducteurs nerveux, le long du pneumogastrique, en particulier.

Il n'est pas illogique de supposer que la présence de pepsine dans le milieu circulant, que sa propagation jusqu'aux noyaux bulbaires, jouent un rôle physiologique dans la digestion normale, que l'augmentation anormale de la quantité de pepsine diffusée puisse expliquer certains phénomènes pathologiques.

Note. — Une bibliographie complète concernant la pepsine nous aurait amené à mentionner de nombreux ouvrages ne se rapportant pas à la question que nous étions proposé de traiter. Nous avons pensé qu'il était préférable de porter en notes, au fur et à mesure du texte, les indications bibliographiques intéressant notre travail.

Nous envisagerons successivement dans ce travail : la pepsine dans le liquide gastrique, la pepsine urinaire, nous étudierons surtout la pepsine sanguine, son dosage, ses variations physiologiques et pathologiques, les preuves expérimentales de cette pepsinémie et de l'élimination du ferment par le rein.

CHAPITRE I

LA PEPSINE DU LIQUIDE GASTRIQUE

L'origine de la pepsine a été très discutée. Certains physiologistes admettent que seules les glandes du fundus sont capables de lui donner naissance, pour d'autres, et pour Arthus en particulier, toutes les glandes gastriques concourraient à sa formation. Quoi qu'il en soit, les macérations des glandes du fundus donnent un suc plus actif, plus riche en pepsine et plus acide que les macérations d'un poids égal de muqueuse pylorique. La précipitation par l'alcool du ferment contenu dans ces deux macérations permet d'apprécier ces différences.

Contrairement aux glandes pyloriques, qui sont formées d'une seule espèce de cellules, les glandes du fundus présentent deux sortes de cellules différentes: les cellules principales d'aspect flou, les cellules bordantes de contours plus précis. Les premières, situées en bordure de la lumière de la glande, sont riches en propepsine ou zymogène, les secondes tapissant la membrane d'enveloppe sont acidophiles. Il est logique de supposer que la cellule principale est la vraie cellule peptique ou séro-peptique, la cellule bordante n'étant chargée que de la sécrétion acide. Peut-être n'existe-t-il pas, d'ailleurs, de différence fondamentale entre ces deux groupes de cellules. Il est à noter, d'autre part, qu'à l'état pathologique, on n'a pu établir aucune relation précise entre l'activité sécrétoire de la muqueuse, le syndrome d'hypersécrétion et le développement des cellules à pepsine (Hayem). Les cellules gastriques ne contiennent que de la propepsine

qui, en cet état, ne possède aucune activité. Elle est facilement et rapidement transformable en pepsine active par les acides dilués.

La pepsine est le principal et peut-être le seul ferment de l'estomac. Elle assure à elle seule la coagulation du lait; plusieurs auteurs ne reconnaissent, en effet, au lab aucune autonomie. Elle ne peut exercer son action qu'en milieu acide, à l'inverse de la trypsine qui n'agit qu'en milieu alcalin. Dans ces conditions, elle digère l'albumine de l'œuf, la fibrine, les fibres musculaires, les fibres collagènes du tissu conjonctif, le tissu élastique et les transforme en peptones. Ceci la distingue encore de la trypsine, qui pousse plus loin encore la désintégration de la molécule albuminoïde et fait surtout des acides aminés.

**

Le dosage de la pepsine présente de grandes difficultés et, pour cette raison, n'est pas passé dans la pratique.

On admet généralement en clinique que l'hyperacidité s'accompagne d'hyperpepsie, qu'inversement l'hypoacidité reflète l'hypopepsie et seul le degré d'acidité est recherché en pathologie gastrique. Cette hypothèse est souvent exacte; elle ne l'est pas toujours; comme nous le verrons.

Deux méthodes de dosages sont très simples, l'une apprécie le pouvoir peptique d'après la réduction de volume subie par des cubes d'albumine coagulée immergés dans le liquide à examiner, après passage à l'étuve. L'autre, connu sous le nom de procédé de Mett, utilise de petits tubes de verre dans lesquels on coagule de l'albumine d'œuf. Ces tubes sont divisés en tronçons de 1 à 2 cm. et placés dans le mélange à examiner. Après

passage à l'étuve, on juge de l'activité peptique du milieu en mesurant à la règle graduée la quantité d'albumine dissoute aux extrémités des tubes.

Deux procédés, chimiques, sont un peu plus compliqués. 5 centicubes de liquide gastrique sont ajoutés à 10 cc. d'une solution d'albumine à 1 p. 100 et de HCl à 4 p. 100. On place le tout à l'étuve et l'on mesure au tube d'Esbach la quantité d'albumine restante. La quantité d'albumine digérée est obtenue en soustrayant le chiffre précédent de celui fourni par une solution témoin, sans suc gastrique additionnée d'eau pure. C'est la méthode d'Hammerschlag, elle est peu précise, l'estimation au tube d'Esbach n'étant que très approximative. C'est pour obvier à ces causes d'erreur qu'Oppler, modifiant le procédé, ne juge plus de la quantité d'albumine peptonisée par les tubes d'Esbach mais bien par le dosage de l'azote total. Cette méthode a le mérite d'être à la fois exacte et rapide.

Ces procédés ne donnent cependant qu'une apparente précision. La pepsine, en effet, ne peut agir qu'en milieu chlorhydrique et l'acide chlorhydrique possède à lui seul un pouvoir très actif de transformation des albumines qui vient naturellement s'ajouter à celui de la pepsine. De plus, la proportion d'HCl semble avoir sur la digestion des albumines une influence plus considérable que les variations de la pepsine elle-même à tel point qu'on a pu dire qu'il y a toujours assez de pepsine dans le suc gastrique pour permettre une digestion.

Toutes les méthodes de dosage de la pepsine ne peuvent donc avoir de valeur absolue. Elles n'ont qu'une valeur relative, les résultats qu'elles four-

nissent ne devront être appréciés que comparativement avec les chiffres fournis par des sucs gastriques normaux.

*
**

MM. Lœper et Baumann ont, tout récemment, préconisé une méthode dérivée de celle de Hammerschlag et basé sur la digestion de l'albumine d'œuf par le suc gastrique.

L'emploi d'albumine d'œuf, dans ces cas, a donné lieu à plusieurs critiques: lorsqu'elle n'est pas coagulée, elle conserve ses propriétés vitales qui la défendent contre l'action peptique, lorsqu'elle est coagulée elle se trouve inégalement divisée dans les solutions, y forme des grumeaux et ne peut être exactement titrée. Certains auteurs emploient de préférence des albumines végétales ou des globulines: Jacoby utilise la rizine, Gross la caséine, Fuld et Levison l'édestine, albumine extraite des graines de chanvre.

En fait, les reproches faits à l'emploi de l'albumine d'œuf ne sont pas d'un grand poids. Sans doute, lorsqu'elle n'est pas coagulée, se laisse-t-elle plus difficilement attaquer. Ceci n'a pas grande importance, à condition que les résultats obtenus ne soient appréciés que comparativement avec ceux fournis par un suc gastrique normal traité dans les mêmes conditions.

Voici la technique proposée par MM. Lœper et Baumann: « 2 cc. de suc gastrique extraits avec un repas d'épreuve et filtrés sont mis en présence de 20 cc. d'une solution d'albumine d'œuf filtrée et additionnée de 1 goutte d'HCl pur et d'une goutte de thymol et laissés à l'étuve à 37° 12 ou 24 h. Après ce temps, l'albumine est précipitée par la chaleur en présence de quelques gouttes d'acide

acétique et de 1 gr. de Na Cl. Les précipités sont filtrés sur double filtre sans cendres, séchés à l'étuve à 100° et pesés comparativement avec le précipité de même volume de la solution témoin. L'albumine transformée est représentée en milligrammes ».

Les auteurs ajoutent que « pas plus que dans une autre méthode moins précise ou plus rapide les chiffres obtenus ne doivent être considérés comme absolus. Dans le dosage des ferments, l'activité fermentaire n'est point donnée par le poids de la substance transformée mais par le carré de ce poids. Ainsi, deux liquides dont l'activité se traduit par la digestion de 10 et 20 milligrammes d'albumine ne sont pas l'un par rapport à l'autre comme 1 est à 2, mais comme 1 est à 4 ».

On pourrait encore proposer une méthode qui n'utiliserait la pepsine qu'après sa précipitation du liquide gastrique, par l'alcool par exemple. MM. Lœper et Tonnet l'ont appliquée et ont fait agir la pepsine seule comparativement avec le suc gastrique total. Les résultats furent de même ordre, un peu plus faibles pourtant dans le premier cas. Il n'est donc pas nécessaire d'introduire dans le dosage une complication qui n'a pas l'avantage de donner des résultats plus précis.

*
**

Quels sont les chiffres fournis par ce procédé appliqué aux cas normaux?

En moyenne, un suc gastrique normal transforme en 12 heures à 37° environ 60 à 65 0/0 de l'albumine initiale, proportion qui dépasse de beaucoup celle que fournit une solution de pepsine à 1 pour 1.000, ainsi que l'avait dit M. Hayem.

Les résultats sont très sensiblement variables

avec la composition du repas d'épreuve, le repas d'Ewald, composé de pain rassis et de thé fournit les chiffres les plus élevés, supérieurs aux repas de viande et d'œufs, supérieurs aussi aux repas de lait. Le pain est donc l'excitant électif de la sécrétion peptique.

Pavlov avait fait d'ailleurs les mêmes constatations, ayant donné à 3 chiens 3 repas de viande, de lait et de pain, de telle sorte que la quantité d'azote contenue dans chacun des repas fût la même, c'est-à-dire 100 gr. de viande, 600 gr. de lait et 250 gr. de pain; il observa que la richesse en pepsine était beaucoup plus forte avec le pain qu'avec la viande et le lait.

P.

Suc de viande.....	4 mm.
Suc de lait.....	3 mm.
Suc de pain.....	6 mm. 6

La quantité de suc sécrété n'est en outre pas proportionnelle à son activité peptique.

A l'aide de leur méthode, MM. Lœper et Baumann purent vérifier les observations de Pavlov et obtinrent les chiffres suivants:

	A. P.	V.
Repas de viande.....	37 mm.	75 cc.
Repas de pain.....	90 mm.	57 cc.
Repas sucré.....	120 mm.	13 cc.

Les résultats sont exprimés en milligrammes. Il est à noter que, malgré la sécrétion beaucoup plus abondante produite par la viande et par le pain, l'activité peptique totale reste notablement plus élevée qu'avec le repas sucré. Elle est aussi nettement plus considérable avec le pain qu'avec la viande.

Par ailleurs, la richesse du suc gastrique en ClH

est variable et elle est souvent différente sensiblement de la richesse en pepsine. Ce n'est plus le pain en effet qui suscite avec élection la sécrétion chlorhydrique mais bien la viande. MM. Lœper et Baumann ont obtenu avec la viande le chiffre de 0,57 0/0, avec le pain 0,47 et avec le lait ou le sucre 0,25 ou 0,30.

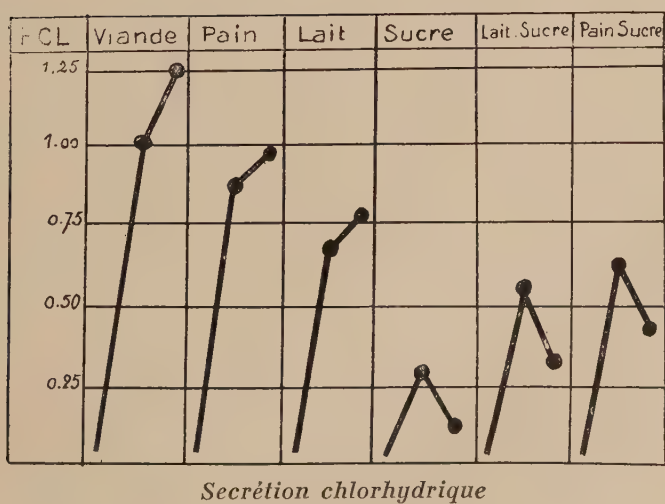
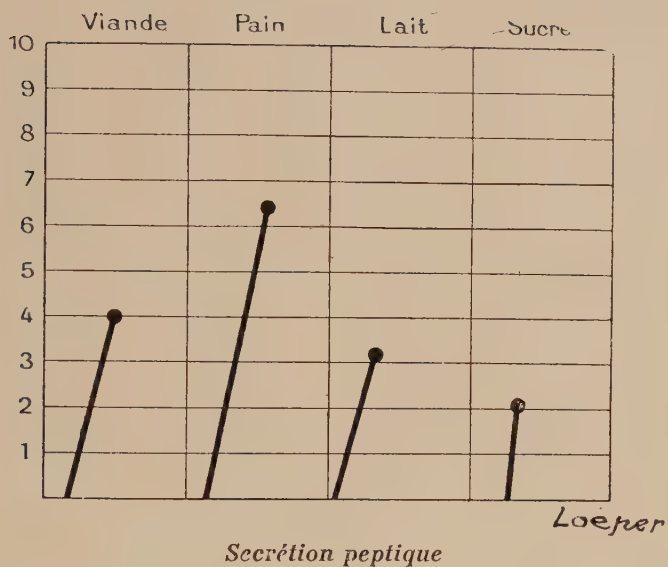
Ainsi donc, même à l'état physiologique, les sécrétions peptique et chlorhydrique n'ont pas toujours une marche absolument parallèle; nous retrouverons cette dissociation plus accentuée encore à l'état pathologique. Nous verrons aussi que les états d'hyperchlorhydrie-gastrique ne donnent pas toujours des chiffres de pepsine sanguine très élevée.

Pour pouvoir à l'état pathologique étudier avec précision les variations de la pepsine gastrique, il est nécessaire tout d'abord de distinguer les affections bien caractérisées comme l'ulcus et le cancer des dyspepsies et gastrite à qualificatif variable.

**

L'ulcère est habituellement classé comme l'affection la plus régulièrement hyperpeptique, le cancer et la gastrite atrophique comme les plus constamment hypopeptiques. Hernando et Alday (1) en particulier, dans un travail récent, concluent que la sécrétion peptique est diminuée de façon considérable dans les affections anachlorhydriques non cancéreuses et dans le cancer, à l'exception de l'ulcéro-cancer. Elle est, au contraire, constamment augmentée dans les hyperchlorhydries et dans l'ulcère.

(1) Hernando y Alday. — Valor clinico de la determinacion de la pepsina. *El Siglo Medico*, 1917



A ce point de vue, M. Lœper a étudié 10 cas d'ulcère certain, 6 étaient hypopeptiques, 2 normaux, 2 fortement hyperpeptiques. 4 gastrites sans lésion ulcéreuse mais à symptomatologie clinique très accusée, ont fourni des résultats très différents les uns des autres. Dans 5 cas de cancers parapyloriques ou medio-gastriques, deux étaient normaux, 2 hypopeptiques, 1 légèrement hyperpeptique. Au total, l'hyperpepsie est loin d'être la règle dans l'ulcus, elle est éminemment variable dans les gastrites sans ulcération, l'hypopepsie, au contraire, se rencontre assez fréquemment dans le cancer. « Le caractère des douleurs, conclut M. Lœper, pas plus que leur horaire, l'apparition ou non des flatulences et du météorisme, tout cela ne paraît guère conditionné par le chiffre de pepsine, bien moins encore par le chiffre d'acide chlorhydrique du repas d'épreuve ».

*
**

L'activité peptique est donc extrêmement variable dans une même affection et il est impossible de tirer de son étude des indications diagnostiques. Cette inconstance dans les résultats n'est peut-être qu'apparente, peut-être des tubages en série montreraient-ils que la sécrétion peptique est, dans certains cas, avancée ou retardée. Un tubage pratiqué 1 heure après repas d'épreuve ne ramenant qu'un liquide pauvre en pepsine, un deuxième tubage pratiqué plus tard décélant, au contraire, une abondante quantité de ferment. Quoi qu'il en soit, devant la difficulté et le danger de faire des tubages en série à des sujets atteints de lésion pariétale, l'étude du repas d'épreuve ne peut donner de renseignements intéressants en clinique.



L'examen du liquide résiduel donne au contraire des indications beaucoup plus fidèles et constantes. Les chiffres sont très différents chez les ulcéreux, les simples dilatés et les cancéreux, ainsi que l'ont constaté MM. Lœper et Baumann. Dans l'ulcus, l'activité peptique du liquide recueilli à jeun est toujours notable, plus élevée même que celle des repas d'épreuve. Elle atteint 45, 90 et même 146 milligrammes.

Dans le cancer et la dilatation simple, elle est souvent presque nulle, ne dépassant que rarement 10 à 12. En outre, elle est toujours plus faible que celle donnée par le repas d'épreuve.

Au total, on peut conclure qu'un liquide à jeun pauvre en pepsine est très souvent un liquide de neoplasme, un liquide riche en pepsine est presque toujours un liquide d'ulcus.

Nous avons déjà vu plus haut, qu'à l'état physiologique, l'activité peptique ne correspondait pas toujours au degré d'acidité chloridryque; à l'état pathologique le parallelisme est très loin d'être constant et les différences sont souvent très accusées.

Voici les résultats que nous avons obtenus avec MM. Lœper et Baumann dans différentes affections de l'estomac:

Ulcus gastrique:

	H	A	PEPSINE
Ulcus gastrique.....	1,9	4	2
—	1,9	3,7	226
—	1,8	3,1	62
Ulcus probable.....		3,4	15
Stase ulcus.....	2,1	2,9	3

	H	A	PEPSIN
Ulcus pet. courbure	1,6	2,9	13
—	1,2	3,9	40
Doul. tardives-hématémèses..	0	1,3	40
Crises pyloriques.....	0,2	1	12
—	1,8	3	387

Sur 11 ulcères, 9 sont hyperchlorhydriques et sur ces 9, 4 seulement s'accompagnent d'hyperpepsie. De plus, les chiffres de pepsine les plus élevés ne s'accompagnent pas toujours de la chlorhydrie la plus forte.

Gastrites :

	H	A	PEPSINE
Gastrite ulcéreuse et desquamative	1,2	3,9	45
Gastrite ulcéreuse.....		2,7	13
Gastrite simple.....	0,2	0,4	54
—	0,7	2,7	55

Ici encore même dissociation dans 2 cas à acidité élevée. Un seul correspond à une activité peptique forte.

Dans le *cancer* les différences s'accusent encore :

	H	A	PEPSINE
Cancer gastrique.....	0	0,7	48
—	0	0,5	37
—	0	0,3	59
—	0	0,4	8
—	0	0,6	0

Dans une étude très complète, M. Lœper donnait les conclusions suivantes :

A l'état normal, la sécrétion peptique est plus abondante avec le pain qu'avec la viande, le sucre ou le lait. La pepsine suit une courbe à peu près parallèle à celle de l'HCl, mais ce parallélisme est loin d'être constant. Le pain entraîne une sécré-

tion peptique plus forte que la viande et une sécrétion chlorhydrique plus faible. Cette dissociation chlorhydro-peptique déjà manifeste à l'état normal, s'accuse encore dans les différents états pathologiques.

Alors que les variations sont de peu d'étendue à l'état normal, elles sont beaucoup plus considérables à l'état pathologique.

Dans l'ulcus, l'hyperpepsie est fréquente, mais elle n'est pas constante. Dans le cancer, l'hypo-pepsie est de règle, mais souffre pourtant quelques exceptions.

Au cours des dyspepsies et des gastrites, la sécrétion peptique est d'intensité très variable. L'hypo-pepsie est peut-être un facteur de gravité.

La valeur diagnostique de l'activité peptique est plus grande dans les liquides à jeun que dans le liquide du repas d'épreuve.

L'hyperpepsie est en faveur de l'ulcus.

CHAPITRE II

LA RESORPTION DE LA PEPSINE GASTRIQUE

La constatation déjà ancienne de la pepsine dans les urines et de sa fixation sur certains tissus (sur le tissu musculaire, Brücke, 1861), avait conduit, tout naturellement, à supposer la présence du ferment dans le sang circulant et avait, en outre, posé un problème nouveau :

Le sang et les tissus dans lesquels se trouve le ferment ne concourent-ils pas à sa formation ? Ne sont-ils pas même les sources réelles de sa production ? Dans cette hypothèse, peu vraisemblable d'ailleurs, l'estomac, au lieu d'être générateur, ne serait que l'organe de choix de la sécrétion peptique.

Derome, dans sa thèse (1), en 1896, exposa les arguments chimiques qui prouvent l'identité d'un des ferments contenus dans l'urine avec la pepsine gastrique.

Frouin (2) démontra par l'expérimentation, en 1904, l'origine exclusivement gastrique de la pepsine urinaire. Il terminait son travail par les conclusions suivantes :

1° La pepsine urinaire est d'origine stomacale puisqu'elle fait défaut dans l'urine des animaux agastres.

2° Elle est résorbée au niveau de l'estomac, puisqu'on la retrouve dans l'urine d'un animal à es-

(1) Derome. — Thèse Paris 1896.

(2) Frouin. C. R. Soc. Biologie, 6 février 1904.

tomac sequestré, chez lequel la sécrétion est déversée au dehors.

3° Elle ne peut pas se résorber au niveau de l'intestin, puisqu'elle manque dans l'urine d'un animal agastre auquel on fait ingérer du suc gastrique.

Lœper et Esmonet (1), en 1908, confirmèrent les conclusions de Frouin en ce qui concerne la résorption gastrique, mais ajoutèrent que la pepsine pouvait également se résorber à travers la muqueuse intestinale.

Ils constatèrent que la ligature du pylore, ainsi que celle de l'intestin grêle, augmentait la quantité de pepsine urinaire. En outre, l'altération locale de la muqueuse, le décapage d'une partie du tractus facilitait, au moins momentanément, la résorption. La constipation, qui accroît les résorptions digestives, exagérât aussi la résorption peptique.

Toutes ces constatations précisent l'origine gastrique de la pepsine urinaire. Personne jusqu'ici, à notre connaissance, n'a recherché les preuves objectives, directes de son étape sanguine. C'est, tout d'abord, que la présence du ferment semblait difficile à caractériser; c'est, surtout, que cette pepsinémie ne semblait pas, *a priori*, très intéressante pour le clinicien. On ne pensait pas que la pepsine pût avoir un rôle en dehors de son action fermentaire, on ne pensait pas non plus que le manque ou l'excès de pepsine du sang pût être à l'origine de certains troubles pathologiques.

(1) MM. Lœper et Ch. Esmonet, CR. Soc. Biologie, 7 et 28 février, 20 mars, 10 avril 1908.

Nous nous proposons de rechercher tout d'abord comment il est possible de caractériser la présence de ce ferment dans le milieu circulant, nous étudierons ensuite ses variations physiologiques et pathologiques.

CHAPITRE III

PROCÉDÉ DE DOSAGE DE LA PEPSINE DU SANG

La pepsine étant un ferment, il n'existe pas de procédé chimique direct pour la doser. Si l'on veut apprécier l'activité peptique d'un milieu, il n'est pas, actuellement, d'autre moyen que d'observer son pouvoir de peptonisation des albumines. La quantité d'albumine transformée doit juger de la richesse du milieu en pepsine.

L'albumine d'un 1^{er} tube est coagulée et pesée, un 2^e tube est mis à l'étuve à 37°, après addition d'une goutte d'HCl. Son albumine est ensuite coagulée et pesée; la différence de poids indique la quantité d'albumine transformée.

C'est l'importance de l'action qui permet donc de déduire la richesse peptique.

Mais comme, par ailleurs, l'HCl ajouté est entré pour une certaine part dans la transformation de l'albumine, les résultats obtenus ne peuvent être considérés comme possédant une valeur absolue. Ils ne sont intéressants qu'à la condition de ne leur donner qu'une valeur relative, appréciée comparativement avec des expériences témoins.

Il est possible d'évaluer l'activité peptique d'un serum en le mettant en présence d'une solution d'albumine de titre connu: albumine d'œuf, fibrine, caseine, rizine, edestine. Nous avons déjà vu les critiques faites à l'emploi de l'albumine d'œuf, critiques qui, d'ailleurs, ne peuvent être maintenues dans son emploi pour le dosage de la pepsine gastrique par la méthode que nous avons indiquée avec MM. Lœper et Baumann.

Il nous a semblé préférable d'utiliser, plus sim-

plement, les albumines existant déjà dans le serum; le pouvoir peptique du serum s'exerçant alors sur ses propres albumines. Ce pouvoir ne peut d'ailleurs s'exercer que sous certaines conditions. Il faut tout d'abord que le milieu soit acidifié par une petite quantité d'acide chlorhydrique. Il est nécessaire ensuite que le serum soit dilué. Si l'on opère sur le serum sans dilution, on n'observe qu'une transformation très réduite d'albumine. Il semble que, dans cet état, le serum possède un pouvoir empêchant, le protégeant contre le ferment protéolytique qu'il renferme. Sur le serum dilué, au contraire, la protéolyse peut s'exercer de façon évidente.

Les méthodes qui utilisent une albumine étrangère introduisent forcément plusieurs complications dans la technique. Il faut doser très exactement le titre de la solution albumineuse. La quantité de solution mise au contact du serum doit être très exactement jaugée, ainsi que la quantité de serum employée. Il faut enfin ajouter le dosage des albumines du serum qui viennent augmenter les albumines de la solution. Toutes manipulations qui exigent une grande précision, au risque de voir les résultats faussés de façon sensible.

Notre procédé ne réclame, au contraire, qu'une appréciation volumétrique exacte de la quantité de serum employée et le titrage de ce serum en albumine.

Nous supprimons ainsi 2 manipulations susceptibles d'apporter, malgré le soin qu'on peut y donner, des erreurs qui, en s'ajoutant les unes aux autres, peuvent altérer les résultats. Signalons enfin que les solutions albumineuses, impossibles à stériliser, peuvent amener dans le mélange des

pullulations microbiennes, douées à elles seules d'une activité protéolytique.

Voici le procédé que nous avons employé, il ne nous semble pas que l'on puisse y opposer des critiques importantes.

Nous recueillons aseptiquement environ 20 cc. de sang à la veine. Après décantation, le serum est centrifugé dans des tubes stériles. Nous prélevons 4 cc. dont 2 serviront à l'épreuve, les 2 autres servant de témoins.

Les 2 premiers cc. sont dilués de 10 cc. d'eau distillée, additionnés de 1 gr. de ClH pur et mis à l'étuve pendant 22 heures exactement. Les deux autres sont dosés immédiatement.

Le dosage est fait de la façon suivante: les 2 cc. de serum sont placés dans une capsule, on y ajoute 50 cc. d'eau distillée, 2 gr. de chlorure de sodium, 6 à 8 gouttes d'acide acétique. Le tout est porté à l'ébullition pendant une minute. Il est nécessaire d'opérer à un feu doux, pour éviter les projections entraînant des pertes d'albumine. On filtre ensuite sur double filtre sans cendres dont les deux feuilles vérifiées pèsent exactement le même poids. On lave deux fois, à l'eau distillée, bouillante, la capsule et le filtre, afin que toute l'albumine soit entraînée dans le filtre et que celui-ci et l'albumine qu'il contient soient débarrassés du chlorure de sodium ayant servi à la précipitation.

Entonnoir et filtre sont ensuite portés à l'étuve à 100° pendant quatre heures. Puis, après les avoir laissés refroidir dans un dessiccateur, les deux feuilles du filtre sont placées chacune dans un des plateaux de la balance. Le poids qu'il faut ajouter à la feuille extérieure, pour rétablir l'équilibre, indique la quantité d'albumine contenue dans les 2 cc. de serum examinés.

Après leur séjour à l'étuve, les 2 premiers centi-cubes sont traités de la même manière. La différence entre les deux résultats donne le poids de l'albumine transformée.

La réaction du biuret s'est toujours montrée négative dans le filtrat du sérum témoin. On la trouve nettement positive dans le filtrat du sérum étuvé, lorsque la transformation albumineuse est d'intensité moyenne ou forte.

Cette réaction du biuret est beaucoup plus intense si l'on réduit de moitié par ébullition le volume du filtrat. Mais on peut reprocher à ce traitement de déterminer la formation de peptones.

Quelques précautions sont nécessaires.

Il faut toujours se servir de la même pipette pour ajouter au milieu la goutte de ClH pur. Il faut également avoir soin de procéder avec une inclinaison de pipette constante; des gouttes plus ou moins grosses peuvent, comme nous le verrons, apporter des différences assez sensibles.

La période d'étuvage devra toujours rester exactement la même.

Le temps d'action, dans l'appréciation d'une activité fermentaire est, on le sait, d'une importance fondamentale. Une quantité de pepsine très faible parvient à digérer une grande quantité d'albumine, à condition qu'elle puisse agir pendant un temps suffisamment long.

*
**

Les transformations d'albumine que nous observons en appliquant le procédé que nous venons d'exposer peuvent-elles être légitimement attribuées à l'action de la pepsine ?

Il s'agit bien d'un ferment. En effet, le pouvoir

protéolytique du milieu est très diminué après un rapide chauffage à 70°.

Il est réduit dans des proportions considérables après un chauffage d'une heure et malgré l'addition de la goutte d'HCl pur.

Voici les résultats que nous avons obtenus après différents temps de chauffage. Nous avons, pour cette épreuve, choisi un sérum présentant un pouvoir peptique très fort (malade atteint de sclérose rénale) afin que les différences fussent plus nettes et plus démonstratives.

Alb. du sérum précipitées sans passage à l'étuve	0,152
Alb. du sérum précipitées après passage à l'étuve	0,063
Alb. du sérum précipitées après bain-marie à 70 (10 m.) et etuve	0,135
Alb. du sérum précipitées après bain-marie à 70 (20 m.) et etuve	0,137
Alb. du sérum précipitées après bain-marie à 70 (1 h.) et etuve	0,143

L'abaissement du pouvoir peptique est donc considérable après bain-marie d'une heure, exactement dans la proportion de 8,9 à 2.

Il s'agit donc bien là d'un ferment.

Ce ferment ne peut être que la pepsine.

La transformation albumineuse, en effet, se produit au sein d'un milieu acide, chlorhydrique; elle donne naissance à des peptones.

De plus, comme nous le verrons, le taux de la transformation est manifestement influencé par les périodes digestives.

*
**

Différentes critiques pourront être opposées à no-

tre méthode. Elles n'ont pas, à notre sens, grande importance.

L'opération étant faite sur un milieu cadavérique, des modifications ont déjà pu y apparaître. Les globules altérés, les leucocytes, en particulier, peuvent avoir déversé dans le sérum un ferment protéolytique. S'il s'agissait, dans les constatations que nous avons faites, uniquement d'un ferment issu des globules blancs, les transformations albumineuses ne seraient pas de cette importance, elles ne se produiraient pas électivement dans un milieu chlorhydrique en y provoquant la formation de peptones. Enfin cette activité protéolytique ne serait pas aussi directement en rapport avec les périodes d'activité gastrique.

On pourrait encore objecter que les variations d'alcalinité sanguine, malgré la goutte de HCl ajoutée, provoquent, dans le milieu où l'on opère, des variations de l'acidité totale susceptibles d'influer sur l'importance de la transformation albumineuse. A la vérité, ces variations sont négligeables et ne peuvent parvenir, en aucun cas, à modifier les résultats de façons sensible; en voici les raisons :

Une goutte de la pipette que nous utilisons correspond à 4 cc. 8 de la solution $\frac{N}{10}$ d'HCl.

L'alalinité de titration du sérum est aux environs de 0 mmg, 70 à 0 mmg. 80 de Na O H pour 1 cc., ce qui, pour ce dernier chiffre, correspond à 2 cc. de la solution $\frac{N}{100}$

En effet, la solution normale de Na O H est à 40 0/00. La solution $N \frac{N}{100}$ est à 0 g. 40 0/00 et

1 cc. de cette solution renferme 0 mmg. 40 0/00.

Les 2 cc. de sérum employés correspondent donc
à 4 cc. de la solution $\frac{N}{100}$ ou 0 cc. 4 de la solution

N

—.

10

N

Nous avons donc, d'une part, 4 cc. 8 —

10

N

et, d'autre part, 0 cc. 4 —.

10

L'alcalinité de titration du sérum n'atteint donc pas le 1/10^e de l'acidité de la goutte d'HCl. En supposant une variation de moitié dans l'alcalinité de titration des différents sérums examinés, ce qui est considérable, le rapport tombe à 1/20.

De toutes façons, les variations d'alcalinité du sérum sont donc beaucoup moins susceptibles de faire varier les résultats que la grosseur de la goutte de ClH qu'il faudra toujours ajouter avec la même pipette et avec la même inclinaison de l'instrument pour obtenir des résultats comparables.

Nous avons essayé de contrôler les quantités d'albumine transformées par un dosage colorimétrique des peptones, basé sur l'intensité de la coloration fournie par le biuret pratiqué dans le filtrat. Nous avons dû y renoncer. Il était nécessaire que les écarts de transformation albumineuse fussent très grands pour que les filtrats pussent donner des intensités de coloration nettement différentes.

CHAPITRE IV

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA PEPSINÉMIE

La pepsine existe souvent dans le sang des sujets à jeun. Il est difficile de dire qu'elle s'y trouve de façon constante, car les chiffres de 3 à 5 gr. qu'il est fréquent de constater sont attribuables à l'action de l'HCl pur.

Chez des sujets simplement fatigués ou atteints d'affections chroniques non susceptibles d'influencer le fonctionnement gastrique, nous avons recherché systématiquement l'activité peptique du sérum à jeun et après le repas.

Pour apprécier avec exactitude les variations entraînées par l'alimentation, il est nécessaire de donner aux sujets un repas toujours semblable, non seulement de pain et de viande, mais aussi d'eau. On risquerait, sans cette précaution, d'obtenir un sérum trop dilué dont l'activité peptique serait modifiée.

Voici les chiffres que nous avons obtenus :

L...	—	Sérum à jeun, avant étuve	0,154
	—	— — — après —	0,148
			0,006
		6 mmgr. d'alb. transf. pour 2 cc.,	
		ou 3 gr. p. litre de sérum.	
		Sérum après le repas, avant	
		étuve	0,149
		Sérum après le repas, après	
		étuve	0,131
			0,018

18 mmgr. d'a. t. pour 2 cc.

— ou 9 gr. p. litre.

X... — A jeun ... 0,168

0,145

0,023 pour 2 cc. de sérum

11 gr. 5 p. litre

Ap. le rep. 0,159

0,115

0,044 pour 2 cc. de sérum

22 gr. p. litre

B... — A jeun .. 0,163

0,156

0,007 pour 2 cc. de sérum

3 gr. 5 p. litre

Ap. le rep. 0,150

0,125

0,025 pour 2 cc. de sérum

12 gr. 5 p. litre

E... — A jeun .. 0,157

0,129

0,028 pour 2 cc. de sérum

14 gr. p. litre

Ap. le rep. 0,129

0,105

0,024 pour 2 cc. de sérum

12 gr. p. litre

H... — A jeun — 0,160
0,145

0,015 pour 2 cc. de sérum
7 gr. 5 p. litre

Ap. le rep. 0,175
0,150

0,025 pour 2 cc. de sérum
12 gr. 5 p. litre

La quantité d'albumine peptonisée par le sérum est donc loin d'être fixe à jeun chez les sujets normaux. Elle varie entre 3 et 14 grammes. Sur ces 5 cas, 2 présentent des chiffres très faibles : 3 gr. et 3 gr. 5, d'us, sans doute, exclusivement à l'action du HCl. Chez eux, la pepsinémie peut être considérée comme nulle à jeun. Chez les 2 autres, au contraire, les chiffres de 11 gr. 5 et 14 gr. traduisent une pepsinémie légère.

Le repas entraîne, chez ces 5 sujets, une augmentation de la pepsine sanguine. Ces résultats indiquent également que la pepsinémie physiologique post-prandiale peut varier dans des limites assez larges, de 9 gr. à 28 et 30 gr.

Si l'on fait des prélèvements d'heure en heure, on constate que le maximum d'activité peptique du sérum se place entre 1 h. et demie et 2 h. après le repas. Après trois heures, elle s'abaisse souvent au-dessous des chiffres initiaux obtenus avec le sérum pris à jeun.

A JEUN

3 HEURES APRÈS LE REPAS

7 gr.

6 gr.

20 gr.

19 gr. 5

8 gr. 5

7 gr.

La courbe de la pepsinémie part donc à jeun de 0 ou du voisinage de 0, le plus souvent, pour s'éle-

ver progressivement jusqu'à la deuxième heure environ. Elle baisse ensuite assez rapidement, plus rapidement qu'elle n'était montée, pour descendre fréquemment, à la troisième heure, au-dessous de son point de départ.

*
**

Pour déterminer l'évolution de la pepsinémie physiologique, nous nous sommes adressés à des malades en traitement à l'hôpital soit pour simple fatigue, soit pour des affections ne pouvant entraîner, à priori, aucun trouble gastrique.

C'est ainsi qu'entre autres sujets, nous nous sommes adressés à un homme atteint de paralysie générale progressive. Celui-ci, contrairement, à notre attente, nous a donné des chiffres très élevés :

1/2 h. après le repas	0,145	
	0,075	
	0,070	ou 35 gr. p. litre
1 h. 3/4 après le repas	0,152	
	0,060	
	0,092	ou 46 gr. p. litre
3 h. après le repas...	0,140	
	0,104	
	0,036	ou 18 gr. p. litre
A jeun	0,164	
	0,106	
	0,058	ou 29 gr. p. litre

Mais cet homme était un grand polyphagique. Sa muqueuse gastrique s'était, vraisemblablement adaptée au travail anormal qui lui était imposé et sécrétait une quantité de pepsine plus grande. Il n'en éprouvait aucune gêne et n'accusait aucun trouble gastrique.

CHAPITRE V

VARIATION DE LA PEPSINEMIE DANS LES AFFECTIONS DE L'ESTOMAC

Il est nécessaire de distinguer, dans cette étude, les affections bien classées, comme l'ulcus et le cancer, des dyspepsies de caractères plus ou moins précis.

*
**

L'ulcus gastrique s'accompagne le plus souvent d'hyperpepsinémie après le repas.

Pepsinémie Chimisme gastrique

	Avant repas	Après repas 1 h 30				
			H	F	C	A
2 . . .	14.26	26	1.5	0.3	0.5	2.3
N . . .	9	32	0.7	0.4	0.9	2
V . . .	7	27	»	»	»	»

Le troisième malade présentant de fortes hématisées n'a pu être tubé et l'étude de son chimisme gastrique fait défaut.

Il est à noter, en outre, que ce malade, en raison des accidents hémorragiques qu'il présentait, était à un régime fait uniquement de bouillies. A coup sûr, sa pepsinémie aurait été encore beaucoup plus forte s'il avait pu être soumis à un régime normal.

La pepsine du sang à jeun est normale pour le

deuxième et le troisième; chez le premier, elle est au-dessus de la normale.

Mais tous trois, après le repas, donnent un chiffre de pepsine anormalement élevé. C'est donc uniquement sur ce chiffre que porte l'augmentation.

Dans le liquide gastrique, au contraire, les chiffres les plus forts sont fournis par le liquide résiduel.

L'opposition entre ces deux constatations n'est qu'apparente: elle est aisément explicable. Dans la recherche de la valeur peptique du liquide gastrique, le liquide résiduel fournit des résultats plus constants et plus intéressants parce qu'il est retiré tel qu'il a été secrété par l'estomac, alors que le suc du repas d'épreuve est dilué et à un taux variable.

Mais le liquide à jeun n'est que le témoin d'une activité gastrique qui, souvent, est très ralentie; on comprend ainsi qu'à ce moment la pepsinémie soit faible. Pendant la digestion, au contraire, l'activité gastrique est à son maximum; elle déverse dans l'estomac et dans la circulation une grande quantité de ferment — que cette pepsine, d'ailleurs, soit introduite directement dans le sang par la cellule peptique elle-même, ou bien qu'elle n'y passe que secondairement après avoir été épanchée dans l'estomac puis résorbée par la muqueuse. C'est un point qu'il n'est pas, actuellement, possible de préciser.

Il est utile de constater aussi que le plus fort chiffre de pepsinémie n'accompagne pas la chlorhydrie la plus intense. Nous trouvons, ici, confirmation de la constatation faite à propos du liquide gastrique, à savoir que les sécretions pepti-

ques et chlorhydriques ne présentent pas des variations absolument parallèles.

*
**

Dans le néoplasme de l'estomac, nous trouvons au contraire, une pepsinémie nulle après le repas.

D... Néoplasme pylorique, vérifié à l'intervention.

Chimisme gastrique:

Pepsine du sang :

A jeun, 24 gr. — Après le repas, 4 gr. 5.

V... — *Pepsine du sang :*

Après le repas, 5 gr. 5.

Il semble que, dans le néoplasme gastrique, la portion de muqueuse restée saine suffise pour entretenir, en dehors des repas, la pepsinémie physiologique. Après le repas, au contraire, la muqueuse altérée, devenue incapable de faire l'effort sécrétoire normal, ne suffit plus à sa tâche; la pepsinémie tombe à un chiffre extrêmement bas, chiffre que nous n'avons jamais constaté en dehors du cancer. Il est logique de supposer que la totalité de la pepsine sécrétée a été fixée sur les aliments.

*
**

Dans les gastrites et les dyspepsies, les résultats sont variables.

Voici, avec les principaux renseignements cliniques, les chiffres que nous avons trouvés chez quelques malades :

C... — Bronchite, gastrite alcoolique probable.

Pepsinémie: A jeun, 4 gr. 5. Après le repas, 39 gr. 5.

N... — Dyspepsie de nature indéterminée.

Douleurs précoces et tardives. Congestion de la face après les repas. Appétit conservé. Pas d'ulcus. Pas de liquide résiduel.

Pepsinémie: $3/4$ d'heure après repas, 33 gr. — 1 h. $3/4$ après repas, 40 gr. d'albumine transformée.

Kons... — Stase gastrique, élimination incomplète vingt-quatre heures après un repas baryté. 60 cc. de liquide résiduel d'odeur sulfureuse.

Pepsinémie: A jeun, 2 gr. 5. Après repas, 7 gr. d'albumine transformée.

B... — Dyspepsie, dilatation gastrique, douleurs précoces, vertiges.

Pepsinémie: A jeun, 2 gr. 5. Après repas, 7 gr.

Katz... — Gastrite alcoolique probable. Douleurs précoces et tardives. Hyperchlorhydrie. Pas de liquide résiduel.

Réaction de Meyer négative.

Pepsinémie: A jeun, 8 gr. Après repas, 19 gr.

Dans la gastrite éthylique, l'hyperchlorhydrie, la gastrite hypersthénique, la pepsinémie postprandiale est normale, forte ou franchement exagérée.

La dilatation gastrique, la dyspepsie hypotonique, avec stase, s'accompagnent, au contraire, de chiffres faibles.

L'examen du tableau ci-dessus nous montre que les gros chiffres d'acidité gastrique accompagnent, en général, une pepsinémie exagérée. Ici encore, comme dans l'étude de l'ulcère, comme dans

l'étude du liquide gastrique, nous constatons que pepsine et chlorhydrie ne suivent pas des marches forcément parallèles. Les fortes chlorhydries vont, en général, avec de fortes pepsinémies, mais les pepsinémies les plus fortes ne s'observent pas toujours à côté des chlorhydries les plus accusées.

*
**

De cette étude de l'activité peptique du sérum, nous concluerons donc que, chez l'individu normal, la pepsinémie est nulle ou faible à jeun et qu'elle est constante et marquée après le repas ; que, dans le cancer gastrique cet accroissement post-prandial disparaît le plus souvent mais que, dans les autres affections de l'estomac, elle est variable : les gros chiffres d'activité peptique du sérum accompagnent le plus souvent les hyperpepsies gastriques, la concordance, pourtant, n'est pas assez constante pour que l'on puisse tirer de l'étude de la pepsinémie des indications diagnostiques précises au sujet du fonctionnement de la muqueuse gastrique ou des lésions qu'elle est susceptible de présenter.

L'examen de l'ensemble de nos observations nous permet aussi de conclure que certains troubles généraux et fonctionnels sont le propre des fortes pepsinémies.

Nous y avons vu se produire avec une réelle fréquence : la nausée, les vertiges, la diarrhée même et surtout les réactions circulatoires, hypotension, modification du rythme cardiaque et troubles vaso-moteurs.

CHAPITRE VI

ÉTUDE COMPARATIVE DE LA PEPSINE GASTRIQUE, DE LA PEPSINÉMIE ET DE L'ACTIVITÉ PEPTIQUE DES URINES

Nous avons, avec M. Baumann, étudié comparativement chez quelques malades la pepsine gastrique, la pepsinémie et l'activité peptique des urines.

Voici, brièvement exposés, les procédés que nous avons utilisés :

1° Pour le liquide gastrique :

Un premier tube, témoin, contient 10 cc. d'une solution albumineuse titrée, après dessiccation, additionnée d'une goutte d'acide chlorhydrique.

Un deuxième tube contient 2 cc. du liquide de stase, outre les 10 cc. de la solution albumineuse et la goutte de ClH.

Un troisième tube, enfin, contient 2 cc. du liquide du repas d'épreuve et la même solution albumineuse additionnée d'une goutte de ClH.

Tous trois sont portés à l'étuve pendant vingt-deux heures, la quantité d'albumine restante est pesée après coagulation par la chaleur et le filtrage sur double filtre.

Deux soustractions donnent les quantités d'albumine transformée par le ferment de chacun des deux liquides.

Il est constant de trouver une quantité de pepsine plus grande dans le liquide résiduel, celui-ci, en effet, est moins dilué que le liquide du repas d'épreuve.

2° Pour les urines :

25 cc. d'urine sont mis en contact avec 50 cc. d'alcool à 90°. Il se produit un précipité blanc floconneux, on le laisse se déposer pendant vingt-quatre heures. On décante, on centrifuge, on dissout le culot dans 50 cc. d'eau distillée, 2 cc. de cette solution sont mis au contact de 10 cc. d'une solution albumineuse titrée à l'aide d'un tube témoin. Le tout est mis à l'étuve à 37° pendant 22 heures, une soustraction permet d'apprécier l'activité peptique de l'urine par le poids de l'albumine transformée.

A vrai dire, les chiffres obtenus n'ont qu'une valeur très relative, d'autres facteurs, en dehors de la quantité de pepsine, viennent les modifier : le degré d'acidité urinaire, les sels minéraux, en quantité variable, ajoutés avec le culot de centrifugation. Ces chiffres permettent simplement de juger une activité peptique faible, moyenne ou forte.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

	Liq. gastrique	Sérum sanguin		Urines	
		à jeun	après repas	à jeun	après repas
B.	10	2.5	7	0	3
Kr.	95	8	19	18	21
Ko.	40	2.5	7	0	0
N.	75	9	32		
T.	93	14.5	26	0	14

A part quelques écarts qui peuvent tenir soit à l'imperfection des méthodes, soit à ce que les différents prélèvements : sanguin, gastrique, urinaire, ne peuvent être faits dans des conditions physiologiques rigoureusement égales, on peut, au total, considérer que les trois séries de résultats subissent des modifications comparables au cours des affections de l'estomac. Qu'une forte activité peptique en liquide gastrique entraîne une forte pepsinémie et une pepsinurie marquée. Nous voyons, par exemple, que les malades 2 et 5, du tableau ci-dessus, ayant un liquide gastrique fournissant les chiffres de 95 et 93 qui sont les plus élevés du tableau ont une pepsinémie atteignant 19 et 26 et une pepsinurie respectivement à 21 et 14, tous chiffres nettement exagérés. Inversement, le malade n° 1, dont l'activité peptique du suc gastrique est représenté par 10, a une pepsinémie et une pepsinurie également très faibles, respectivement à 7 et à 3.

Dans l'appréciation de ces résultats, il faut considérer que la pepsinémie post-prandiale atteint son maximum 1 h. et demie ou 2 heures, environ, après le repas, que le maximum de la pepsinurie est plus tardif, n'apparaissant que 3 heures après le repas. L'un et l'autre varient d'ailleurs un peu avec les différents sujets. Il suffit que l'un ou l'autre des prélèvements ne soit pas fait exactement au moment de la période optima pour que les résultats soient légèrement modifiés. Ces causes d'erreur n'entraînent pourtant que des variations restant contenues dans des limites assez étroites pour que les uns et les autres conservent une valeur relative et puissent encore être comparés entre eux.

CHAPITRE VII

LA PEPSINE URINAIRE

L'urine élimine de nombreux ferments. Les uns agissent sur les amidons, d'autres sur les graisses, d'autres sur les matières protéiques. Ceux-ci sont multiples; certains ne peuvent manifester leur activité qu'en milieu alcalin, d'autres en milieu acide. Les premiers sont semblables à la trypsine et fournissent surtout des acides aminés. Les seconds poussent moins loin la désintégration de la molécule albuminoïde; leurs propriétés sont donc identiques à la pepsine. Il en est, enfin, qui ne peuvent agir que sur les peptones qu'ils transforment en aminoacides.

Le plus constant, le plus abondant et le plus étudié de ces ferments urinaires, est la pepsine. Son action sur les matières protéiques, en particulier sur la fibrine, a été observée tout d'abord par Brucke, en 1861, sans que celui-ci songeât à lui attribuer une origine gastrique.

J. Bechamp l'observa quelques années plus tard et s'en est longuement occupé.

Voyons tout d'abord comment il est possible de la mettre en évidence dans les urines, comment on peut la doser. Nous étudierons ensuite ses variations physiologiques et pathologiques et nous verrons les raisons pour lesquelles elle n'est pas souvent recherchée en clinique.

La présence de la pepsine dans l'urine peut être mise en évidence par son action sur un flocon de

fibrine sèche qui se dissout dans le milieu à l'étuve à 37°.

L'action est plus nette encore si l'on utilise de la fibrine colorée soit à l'aide de carminate d'ammoniaque, soit à l'aide d'éosine; cette teinture préalable n'altère en rien les propriétés de la fibrine. Au fur et à mesure de la digestion, la fibrine abandonne la matière colorante qui se répand dans le liquide et l'on peut juger, approximativement de la richesse peptique par l'intensité de la coloration obtenue.

L'épreuve des cubes d'albumine coagulée, l'épreuve des tubes de Mett avec albumine coagulée ou gélatine, sont difficiles à utiliser dans le cas qui nous occupe. Pour que ces expériences, en effet, puissent donner des résultats sensibles, il est nécessaire que le milieu soit assez riche en ferment : or la pepsine est très diluée dans les urines (1).

On pourrait remédier à cet inconvénient en prolongeant le temps d'action, mais on favorise ainsi l'éclosion de pullulations microbiennes douées à elles seules d'un pouvoir protéolytique qui n'est pas négligeable.

La méthode que nous avons utilisée avec MM. Lœper et Baumann est l'analogue de celle que nous avons exposée plus haut, pour l'examen du liquide gastrique. Elle dérive de la méthode d'Hammerschlag, mais elle se termine par la pesée à l'état sec de l'albumine restante.

Ce procédé a été employé, dès 1914, par MM. Lœper, Tonnet et G. Bechamp.

(1) Ellinger et Scholz. — *Deutsche archiv. für klin. med.* 1899.

A 50 cc, d'urines, on ajoute 100 cc. d'alcool à 90°, soit le double.

Il se produit immédiatement un précipité blanc, floconneux, que l'on recueille après vingt-quatre heures. On centrifuge, on lave à l'alcool et on redissout dans 5 cc. d'eau stérilisée.

Il ne faut pas opérer avant 24 heures; ce temps est nécessaire, mais ne doit pas être dépassé car, tout d'abord, le précipité n'est total qu'à ce moment. D'autre part, l'action prolongée de l'alcool serait susceptible de diminuer l'activité du ferment.

Ce procédé a le grand avantage de réunir sous un faible volume le ferment répandu initialement dans une grande quantité d'urine.

Des 5 cc, où se trouve redissout le ferment et les sels qui l'accompagnent, on prélève 2 cc. Ceux-ci sont mis en contact pendant vingt-quatre heures à l'étuve à 37°, avec 20 cc. de la solution d'albumine d'œuf coagulée, filtrée à la bougie et titrée. L'acidification chlorhydrique préalable doit être assez forte, car une assez notable proportion de sels alcalins accompagnent la pepsine dans sa précipitation.

Il est préférable de vérifier le degré d'acidité à la phtaléine et de n'opérer que dans des conditions toujours semblables.

Après vingt-quatre heures, l'albumine est précipitée par la chaleur et l'acide acétique. On filtre, on dessèche à l'étuve à 90° et l'on pèse. Connaissant le titrage initial de la solution albumineuse, une soustraction fournit le poids d'albumine transformée.

Pour étudier les variations de la pepsine urinaire en rapport avec l'activité digestive, il est né-

cessaire de donner un repas toujours identique non seulement en pain et en viande, mais aussi en eau. Des variations dans la quantité de liquide absorbé amenant des variations dans la dilution de l'urine. M. Lœper donne une repas composé de 200 gr. d'eau, 60 gr. de pain et un œuf dur. On peut voir ainsi, chez un sujet normal, le taux de la pepsine s'élever progressivement jusque 1 h. ou 1 h. et demie après le repas, puis s'abaisser à la deuxième et à la troisième heure pour s'élever à nouveau vers la quatrième.

Le passage de la pepsine dans les urines est donc très précoce. Nous l'avons vu se répandre dans le sang dès la première demi-heure, pour atteindre son maximum environ 1 h. et demie après le repas. La diffusion semble ensuite diminuée du fait de l'utilisation intense du ferment et de sa fixation sur les aliments. Elle reprend ensuite lors de l'évacuation gastrique.

Les variations dans la qualité du repas entraînent des variations dans la quantité de pepsine diffusée et éliminée par les urines. Elle est moindre avec le lait qu'avec la viande, elle est surtout forte avec le bouillon et le pain.

Il existe, à ce propos, un phénomène intéressant : le ferment peptique semble s'adapter à la nature de l'albumine ingérée. C'est ainsi qu'après un repas au lait, l'activité peptique des urines est plus grande vis-à-vis de la caséine que vis-à-vis de l'albumine d'œuf.

Inversement, après un repas d'œufs, cette activité est plus marquée vis-à-vis de l'albumine d'œuf que vis-à-vis de la caseine.

Si, à l'état normal, les urines émises à jeun ne contiennent que des traces de pepsine, dans les cas

d'ulcère gastrique, de gastrite hypergénétique, présentant au tubage le matin à jeun d'abondantes hypersecrétions, la pepsine urinaire s'élève de façon manifeste. Ces affections donnent des chiffres de 23, 15, 314 gr. d'albumine transformée, alors que chez l'individu sain on ne constate que 2 à 4 gr. dans les mêmes conditions. Il est à noter en outre que les chiffres urinaires les plus élevés accompagnent en général les fortes activités peptiques du liquide gastrique.

Cette constatation est intéressante, car elle permet de supposer, en présence d'une pepsinurie intense, l'existence d'une hyperpepsie gastrique marquée. Mais cette hypothèse n'est légitime qu'en présence des urines à jeun. Après le repas, dans ces affections gastriques, la concordance gastrique et urinaire n'existe plus, on ne l'observe, tout au moins, plus avec une aussi régulière fréquence. Dans les apepsies complètes, dans le cancer de l'estomac, par exemple, l'activité peptique des urines se réduit souvent à 0. Dans les hyperpepsies intenses, le taux de la pepsine urinaire peut s'élever considérablement et atteindre le $\frac{1}{3}$, la moitié ou même les $\frac{2}{3}$ de la pepsine gastrique.

En revanche, il est parfois donné d'observer des cancers où le taux de pepsine urinaire est au-dessus de la normale, et des hyperpepsies de 170 et 180 où les urines ne fournissent que des chiffres normaux et même, dans un de nos cas, abaissé. De telles discordances ont déjà été signalées. Wilenko, Fuld et Hirayama, Takeda (1), avaient observé dans l'achylie de Einhorn et le cancer une proportion élevée et paradoxale de pepsine urinaire. Romagnicolo

(1) Takeda. — *Deutsche mediz. Wochenschrift* 1910, n° 39.

avait noté, dans quelques-unes de ses observations, des hyperpesies accompagnant des urines absolument inactives.

Voici les chiffres, qu'avec MM. Lœper et Bauman, nous avons obtenus chez quelques gastropathes.

Dyspepsies — Nausées — Constipation.....	30	10
Dyspepsie — Constipation.....	40	10
Douleurs — Constipation.....	66	0
Douleur — Cephalée.....	10	35
Douleurs précoces — Erythrose faciale.	5	30
Vomissements — Hematemèses.....	40	40
Douleurs précoces — Battements epig.	20	25
Douleurs précoces — Diarrhée.....	170	133
Brûlures précoces — Crampes.....	4	40
Dyspepsie.....	55	16
Dyspepsie tardive.....	40	28

Les activités peptiques gastrique et urinaire sont donc loin de suivre toujours des évolutions parallèles. Boas pense pouvoir expliquer ces oppositions par l'imperfection des méthodes qui ne tiennent pas compte de la totalité de la pepsine éliminée dans la journée et conseille de doser les urines du nyctemère. Cette recherche ne semble pas utile car, à part exception, comme une imperméabilité renale, la pepsine apparaît dans l'urine dès la première heure, atteint son maximum entre 1 heure et 2 heures après le repas pour décroître ensuite; elle présente, d'autre part, l'inconvénient de faire porter l'examen sur des urines, où le ferment est beaucoup plus dilué.

La pepsine urinaire ne pouvant provenir que de l'estomac, il est, au premier abord, surprenant de

ne pas la voir suivre dans tous les cas, exactement, l'importance de la sécrétion gastrique.

Les oppositions que l'on constate sont différemment explicables. Elles tiennent surtout à des causes digestives et à des lésions rénales. Il est compréhensible que l'altération de la muqueuse gastrique favorise la résorption de la pepsine. Il est certain également qu'une fixation intense du ferment sur la masse alimentaire diminue d'autant sa résorption, au moins au début du repas. L'imperméabilité du pylore peut modifier aussi le moment de cette résorption et peut-être aussi son importance. La simple constipation fait souvent apparaître dans l'urine de la pepsine en quantité anormale ou en prolonge l'élimination.

Nous avons déjà vu qu'au cours de la néphrite chronique, le rein se montrait souvent imperméable au ferment et qu'une pepsinémie intense y accompagnait souvent une pepsinurie nulle.

Quoi qu'il en soit, l'opposition entre les chiffres gastriques et urinaires est fréquente et l'on peut se demander si la discordance n'est pas plus fréquente que le parallélisme; si au chiffre élevé de pepsine gastrique ne correspond pas fréquemment un chiffre faible de pepsine urinaire et inversement.

Nous concluerons donc, avec Fuld et Hirayama (1), Arroyo et Navarra, que, dans la pratique, la recherche de la pepsine urinaire après les repas ne peut donner aucune indication sur la sécrétion peptique de l'estomac, la nature des lésions et des troubles fonctionnels qu'il peut présenter. De toute cette étude, nous retenons que la pepsine

(1) Fuld et Hirayama. — *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1910, n° 23.

- urinaire, nulle ou faible à jeun chez le sujet normal, s'accroît chez lui de façon marquée et presque constante après le repas.

A l'état pathologique, elle est, après le repas, extrêmement variable dans son intensité et n'est pas souvent en rapport avec la quantité de pepsine gastrique. Elle ne présente donc, en aucun cas, de valeur diagnostique.

CHAPITRE VIII

VARIATIONS DE L'ACTIVITÉ PEPTIQUE DU SÉRUM DANS LES LÉSIONS DES ÉMONCTOIRES

1° ACCROISSEMENT DE L'ACTIVITÉ PEPTIQUE DU SÉRUM APRÈS LIGATURE EXPÉRIMENTALE DU PÉDICULE RÉNAL ET DANS L'IMPERMÉABILITÉ RÉNALE

La pepsine sécrétée par la muqueuse gastrique n'est donc pas, sauf dans certains cas pathologiques, fixée en totalité par les aliments. Elle passe en partie dans le sang et est ensuite éliminée par les urines.

L'identité d'un des ferments retrouvés dans les urines avec la pepsine gastrique est maintenant bien démontrée. Elle est basée sur les constatations suivantes: manifestation des propriétés fermentaires électivement en milieu acide, chlorhydrique et dans des limites de température assez restreintes avec un minimum, un optimum et un maximum, transformation des albumines en peptones.

L'expérimentation et l'étude de la pepsinémie dans les scleroses rénales fournissent deux preuves nouvelles de l'élimination de la pepsine par le rein.

*
**

Nous avons recherché chez le chien l'influence de la ligature bilatérale du pédicule rénal sur la pepsinémie.

Deux dosages préalables, à quelques jours de distance, ont été faits avant l'opération afin de dé-

terminer pour une même heure de la journée le taux de la pepsine sanguine.

1^{er} dosage (26 janvier):

0,117

0,065

0,052 — 26 gr.

2^e dosage (30 janvier):

0,138

0,097

0,041 — 20 gr. 5

3^e dosage. — Le 7 février, 6 heures après ligature des deux pédicules rénaux :

0,162

0,070

0,092 — 46 gr.

Cette opération a donc entraîné une augmentation très notable de l'activité peptique du sérum, dans la proportion du simple au double.

L'activité peptique des urines est, nous l'avons vu plus haut, assez proportionnelle à celle du sang, elle suit l'alimentation. Le rein règle le taux de la pepsine comme celui de beaucoup d'autres substances. Il n'est donc pas surprenant qu'un obstacle à l'élimination rénale vienne modifier le taux de la pepsine sanguine et l'on voit, dans la néphrite chronique, apparaître une dissociation manifeste entre l'activité peptique du sang et des urines, la première étant exagérée, la seconde très diminuée.

Deux de nos malades étaient à ce sujet particulièrement intéressants.

Mlle V..., sclérose rénale vérifiée à l'autopsie, hypertension artérielle.

Sérum à jeun :

0,158

0,035

0,123 — 61 gr. 5

Sérum, 1 h. 3/4 après repas :

0,134

0,037

0,097 — 48 gr. 5.

Ce sont là les chiffres les plus élevés que nous ayons jamais enregistrés.

L'étude de l'activité peptique des urines donnait 0 pour les urines à jeun et 0 pour les urines après le repas. La dissociation était donc, dans ce cas, à son maximum. Un autre malade atteint également de néphrite chronique et présentant à jeun une pepsinémie légèrement élevée, maintenait jusqu'à 2 h. 1/2 après le repas une pepsinémie mesurée par 27 gr. d'alb. transf., ce qui est très anormal, surtout si l'on considère l'alimentation très réduite à laquelle il était soumis.

Cet accroissement du pouvoir peptique du sérum dans l'imperméabilité rénale, clinique et expérimentale, va de pair avec celle de l'amylase étudiée déjà par MM. Clerc, Lœper et Ficaï.

2° LE POUVOIR PEPTIQUE DU SÉRUM DANS LA CIRRHOSE DE L'ENNEC

Le foie, qui neutralise les toxines venues de l'intestin, arrête et transforme de nombreux matériaux alimentaires, semble bien aussi étendre

son action à la pepsine résorbée le long du tractus digestif. Il la détruit en partie; c'est du moins ce qui ressort des observations de MM. Lœper et Esmonet, qui constatèrent une augmentation de la pepsine urinaire chez certains malades atteints d'ictère et chez quelques cirrhotiques.

Nous avons, dans un cas de cirrhose de Laennec, étudié l'importance et les variations de la pesinémie. Voici les chiffres que nous avons obtenus:

Mme M.

Sérum à jeun :

0,148

0,141

0,007 — 3 gr. 5

Sérum après le repas :

0,135

0,090

0,045 — 22 gr. 5

Le premier chiffre est normal. Le second doit être tenu comme anormalement élevé, surtout si l'on considère le régime alimentaire réduit auquel la malade était soumise de façon habituelle.

Les lésions de la cirrhose atrophique de Laennec ne sont d'ailleurs pas celles qui, a priori, peuvent fournir les observations les plus démonstratives au sujet de cette fonction d'arrêt du foie; la dégénérescence de la cellule hépatique ne les accompagne que tardivement. On sait, d'autre part, que les nombreuses fonctions de cette cellule ne sont pas toujours atteintes simultanément: les unes peuvent être conservées, alors que d'autres sont déjà profondément troublées.

CHAPITRE IX

LA PEPSINE PROGRESSE LE LONG DES CONDUCTEURS NERVEUX

D'après la conception admise jusqu'ici, le rôle de la pepsine était très précis et très limité: il était uniquement digestif, mieux encore, strictement gastrique. On avait, en effet, reconnu que la pepsine ne pouvait manifester son activité qu'en milieu acide, son rôle se trouvait donc arrêté dès l'arrivée du chyme dans la 2^e portion du duodénum, dès que la réaction du milieu devenait alcaline.

Du fait aussi de l'alcalinité du sérum sanguin, on supposait que son rôle dans la circulation devait être nul. Il est exact, d'ailleurs, qu'elle reste absolument inactive dans le milieu circulant, en tant que ferment protéolytique; nous n'avons jamais constaté, en effet, la présence de peptones dans le sérum, même dans un cas de pepsinémie très forte, même dans un cas d'acidose diabétique. Mais, si ses propriétés protéolytiques sont suspendues, son action pourtant n'y est peut-être pas nulle. Elle peut agir d'autre façon.

L'étude de la pepsinémie, nous l'avons vu, ne peut nous renseigner sur le fonctionnement de l'estomac, sur la nature ou la gravité des lésions que celui-ci peut présenter. La résorption varie, en effet, non seulement avec la quantité de ferment sécrétée, mais aussi avec sa fixation plus ou moins complète sur la masse alimentaire, avec l'état anatomique de la muqueuse gastrique.

Mais, en poursuivant notre étude de l'activité peptique du sérum, nous avons remarqué que les fortes pepsinémies s'accompagnaient fréquemment de troubles particuliers: vertiges, troubles vasomoteurs, troubles du rythme cardiaque, tous signes pouvant être en rapport avec une excitation du nerf pneumogastrique (1).

Avec M. Lœper, nous avons recherché s'il n'existait une imprégnation du vague par la pepsine et les troubles que l'on pouvait attribuer à cette imprégnation. Ce sont ces recherches que nous allons maintenant exposer.

1° LA PEPSINE IMPRÈGNE LE PNEUMOGASTRIQUE
DU SUJET EN DIGESTION, PROGRESSE LE LONG
DU NERF ET GAGNE LE BULBE

La pepsine se répand donc dans le sang. Cette pepsinémie normale est peut-être l'excitant nécessaire à l'apparition de certains phénomènes physiologiques; son exagération est, sans doute, comme nous l'avons vu, à l'origine de certains phénomènes pathologiques. Mais elle ne constitue pas à elle seule une preuve suffisante à l'appui de ces hypothèses et l'on pourrait aussi penser que cette pepsinémie n'est simplement que l'étape préalable nécessaire à l'excrétion rénale du ferment.

Une étude approfondie, de nombreuses observations nous montreront la coïncidence de certains troubles particuliers avec une pepsinémie exagérée.

Mais la diffusion de la pepsine est plus complète encore, elle emprunte aussi avec élection la voie nerveuse; c'est ainsi qu'on la voit, au cours

(1) MM. Lœper et Schulmann. — Le syndrome de l'ulcère de la petite courbure. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 30 mai 1918.

de la digestion, progresser rapidement le long du pneumogastrique pour atteindre le bulbe,

MM. Lœper, Forestier et Tonnet (1) ont montré que si l'on injecte, après irritation légère de la muqueuse gastrique, un poison comme le formol ou une toxine comme la toxine tétanique dans l'estomac préalablement obturé, on peut retrouver l'un et l'autre dans le tronc du vague; le premier par le procédé chimique classique qui ne peut prêter à erreur, la seconde par un procédé biologique: l'inoculation au cobaye et la tétanisation de la patte injectée. La légitimité de la tétanisation obtenue dans ce dernier cas était fournie par ce fait: qu'elle pouvait être prévenue par une injection préalable d'anti-toxine.

La résorption par le vague n'est pas limitée à ces substances, elle est très générale. M. Lœper avait, en effet, observé, avec M. Thin, que l'injection en pleine substance cérébrale du produit de broyage filtré du pneumogastrique d'un chien à jeun ne provoquait aucun accident alors que, 2 fois sur 3, l'injection dans les mêmes conditions du vague en digestion déterminait des accidents.

Et l'on peut, dès lors, concevoir une nouvelle cause de réaction du vague au cours de la digestion: la résorption par ce nerf de substances toxiques qui peuvent l'impressionner et l'irriter. M. Vincent a montré que la muqueuse gastrique saine détruisait la toxine tétanique; cette résorption ne peut, naturellement, se produire qu'à la faveur d'une lésion de la muqueuse irritée, érodée ou ulcérée. Les produits toxiques ne s'arrêtent

(1) MM. Lœper, Forestier et Tonnet. — La diffusion dans le X des poisons introduits dans l'estomac. *C. R. Soc. Biologie*, 10 février 1921, p. 316.

d'ailleurs pas à cette première étape; ils peuvent, cheminant le long du nerf, parvenir jusqu'au bulbe.

D'autres substances, celles-ci normales, passent dans le tronc même du vague et y peuvent être décelées. Nous avons observé avec MM. Lœper et Tonnet (1) que le vague participait à certaines variations digestives, qu'il s'imbibait d'eau et de sels et que sa richesse en eau et en chlorure de sodium était beaucoup plus considérable en digestion qu'à jeun. Le X gauche, prélevé pendant la digestion gastrique, transforme une quantité d'albumine beaucoup plus considérable que le X prélevé à jeun; il suffit à transformer en 24 heures la 1/2 de l'albumine initiale (2). Cette transformation s'opérant en milieu acide et donnant naissance à des peptones authentiques, il ne peut s'agir que de la pepsine.

C'est, à notre connaissance, la première fois que l'on constate dans le nerf d'un organe le produit de sécrétion de cet organe.

Mais cette imprégnation fermentaire ne se limite pas au tronc nerveux, elle va jusqu'au bulbe (3). En effet, lorsqu'on met en contact avec une solution titrée d'albumine, un bulbe broyé provenant d'un chien en digestion, on obtient une transformation de 0,50 cgr. d'albumine totale, propor-

(1) MM. Lœper, Debray et Tonnet. — Variations chimiques du nerf vague au cours de la digestion. *C. R. Soc. Biologie*, 7 mai 1921, p. 819.

Fuld e Levison. — *Münchener med. Wocheuschrift*, 1907, n° 29.

(2) Lœper, Forestier et Tonnet. — Présence de la pepsine dans le tronc du nerf vague gauche en digestion. *C. R. Soc. Biol.* 6 mars 1921, p. 455.

(3) Lœper, Debray et Tonnet. — Présence de substances toriques et de pepsine dans le bulbe. *C. R. Soc. Biologie*, 16 juillet 1921.

tion moindre qu'avec le pneumogastrique mais encore appréciable. Le cerveau, prélevé dans les mêmes conditions, se montre, lui, dépourvu de toute activité fermentaire.

Il est possible d'objecter que ces divers produits de résorption progressent par la gaine lymphatique du vague. Celui-ci est en effet entouré d'une gaine lâche et il est très vraisemblable que c'est par son intermédiaire que pénètrent ces substances. Celles-ci peuvent fort bien se fixer sur les fibres nerveuses et agir sur elles. Il est d'ailleurs difficile de douter de cette fixation si l'on considère qu'elles remontent jusqu'au bulbe, où il est aisé de les mettre en évidence.

2° LA PEPSINE SE RÉPAND DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

De cette série d'observations, nous devons rapprocher la constatation suivante: le liquide céphalo-rachidien de l'homme en digestion est plus riche en pepsine que le même liquide prélevé à jeun (1). Celui des hyperpeptiques et des ulcéreux est également plus actif que celui des a-peptiques et des cancéreux. Il est donc très possible que la pepsine parvienne aussi aux espaces sous-arachnoïdiens par la voie du nerf vague.

Quoi qu'il en soit, il reste certain qu'elle existe dans le bulbe et le vague pendant la digestion. L'expérimentation et l'observation cliniques vont maintenant nous indiquer quelle y peut être son action.

(1) Lœper, Debray et Tonnet. — Présence de ferments peptiques dans le liquide céphalo rachidien. *C. R. Soc. Biologie*, 28 mai 1921, p. 968.

3° CONSÉQUENCES PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES DE L'IMPRÉGNATION DU VAGUE PAR LA PEPSINE

La pepsine progresse le long du vague en digestion, on l'y retrouve en quantité beaucoup plus abondante que dans les autres tissus de l'organisme, que dans le sciatique, par exemple, prélevé dans les mêmes conditions.

Cette imprégnation si élective du nerf et de ses noyaux d'origine n'est-elle pas l'excitant normal de certains phénomènes physiologiques? Son exagération ne pourrait-elle pas expliquer aussi certains troubles pathologiques?

C'est là une question qu'il est maintenant logique de se poser.

a) ACTION DE LA PEPSINE SUR LA MOTRICITÉ INTESTINALE

Examinons, tout d'abord, l'ensemble des observations qui nous ont servi dans ce travail. Nous constatons alors que les fortes pepsinémies sont assez généralement accompagnées de troubles particuliers: de nausées, de vertiges, de diarrhée même et surtout de réactions circulatoires telles qu'hypotension, modification du rythme cardiaque, troubles vaso moteurs. Tous phénomènes que l'on rapporte habituellement à l'hypervagotonie.

Nous savons d'autre part que de nombreux physiologistes admettent l'innervation du colon droit: colon ascendant et partie droite du colon transverse, par le penumogastrique, opinion confirmée par MM. Lebon et Aubourg, en 1911, qui ont obtenu des contractions du colon ascendant par excitation du vague.

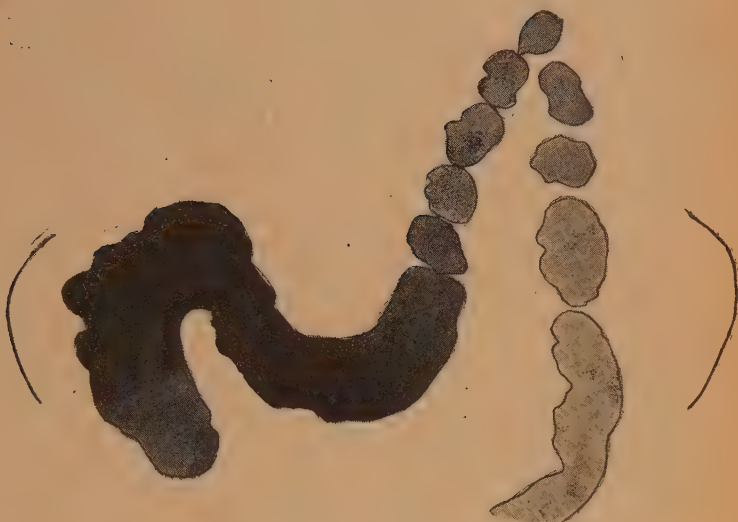
Or, MM. Lœper et Baumann (1) ont montré qu'une injection sous-cutanée de 20 centigr. de pepsine déclenchait, après 30 ou 40 minutes, une action d'excitation sur le peristaltisme et le tonus musculaire du colon droit et du segment droit du colon transverse. La radioscopie indique chez les uns une évacuation plus rapide du cœcum, chez d'autres le colon transverse porte des incisures plus nombreuses et plus profondes, on y observe une sorte de tension qui a pour effet de diminuer le calibre du conduit et de relever la portion moyenne du transverse.

M. Mougeot a pu constater chez le chien, après une injection de pepsine, une exagération très marquée du péristaltisme intestinal suivie d'une émission diarrhéique.



Avant injection de pepsine

(1) MM. Lœper et J. Baumann. — De l'action de la pepsine sur la motricité du gros intestin. *Soc. Biologie*, 29 avril 1922.



Après injection de pepsine

Enfin, chez plusieurs malades, M. Lœper, ayant prescrit de la pepsine dans le but de combattre une constipation opiniâtre, a observé qu'à ce traitement appliqué à 3 sujets atteints de constipation dite spasmodique avait, chez eux, nettement aggravé les troubles et qu'en revanche deux malades, atteints de ptoses totale avec atonie et motricité insuffisante, soumis à la même médication, avaient vu leur état s'améliorer nettement.

Toutes ces constatations sont parfaitement concordantes: troubles circulatoires dans les hyperpepsinémies, nausées, vertiges, augmentation des contractions coliques après injection de pepsine, aggravation de la constipation spasmodique, amélioration de la constipation par atonie sous l'influence de la médication peptique. Toutes indiquent que la résorption normale du ferment à travers la muqueuse gastrique n'est pas seulement

l'étape préalable nécessaire à une excrétion, que la pepsine, en dehors de la cavité gastrique, possède un rôle plus général qui s'exprime avant tout par une stimulation du nerf pneumogastrique.

L'expérimentation sur le chien, dont nous exposons plus loin les résultats, confirme entièrement ces conclusions.

b) ACTION CARDIO-VASCULAIRE DE LA PEPSINE

L'origine de l'hypertension du début de la digestion (1) est déjà en partie éclairée par les expériences de Roger, qui avait observé un abaissement de la tension artérielle après injection d'extrait de muqueuse gastrique comme, d'ailleurs, après injection d'extrait de muqueuse intestinale.

Des substances hypotensives contenues dans ces muqueuses sont entraînées dans la circulation pendant la période digestive et provoquent l'hypotension.

Il semble que, dans cette action, une part importante doive revenir à la pepsine (1).

En effet, l'injection sous-cutanée de 20 centigr. de pepsine a provoqué à une seule exception près chez les nombreux malades examinés par Lœper et Mougeot (2) une chute nette de la pression artérielle. L'abaissement porte sur les deux tensions maxima et minima qui évoluent parallèlement. Il n'y a pas de diminution relative de la pression différentielle, ce qui impliquerait une action inhibitrice sur la tonicité et la contractibilité du muscle cardiaque. La chute est couramment de 2 cm.

(1) M. Lœper. — Archives des maladies du cœur, 1910. La sécrétion interne de l'estomac. *Semaine médicale*, 3 mai 1911.

(2) Lœper et Mougeot. *C. R. Soc. Biologie*, 20 avril 1922.

de Hg, elle est moindre chez les hypotendus, nettement plus considérable chez les hypertendus, où elle peut attendre 4 cm. 1/2 de Hg.

Elle débute 5' après l'injection et ne commence à disparaître qu'à la fin de la première heure.

NERVEUX :

AVANT L'INJECTION	10' APRÈS	20' APRÈS
14 — 8	12 — 7 1/2	12 1/2 — 8
16 — 9	15 — 8 1/2	15 — 8 1/2

NORMAUX :

AVANT L'INJECTION	10' APRÈS	20' APRÈS
14 — 9		12 — 8
13 — 7		11 — 7
14 — 8		12 1/2 — 7 1/2

HYPERTENDUS :

AVANT L'INJECTION	10' APRÈS	20' APRÈS
23 1/2 — 11	19 — 10	19 — 14
19 — 12		16 — 10 1/2

L'observation clinique ne permet pas d'élucider le mécanisme de cette hypotension. Aucun signe ne décele une dépression cardiaque. L'indice oscilométrique n'est pas augmenté. On ne constate pas de vaso-dilatation périphérique.

La voie intra-veineuse donne des résultats exactement comparables à ceux obtenus après injection sous-cutanée administrée par la voie gastrique, la pepsine s'est toujours montrée inactive.

La peptone employée dans les mêmes conditions, aux mêmes doses ou à doses doubles, n'entraîne aucune hypotension, aucun trouble de appareil circulatoire. En injection intra-veineuse, elle provoque un choc dont les caractères

sont bien connus. D'autre part, elle ne sensibilise pas l'organisme vis-à-vis de la pepsine dont elle ne renforce ni ne diminue l'action hypotensive.

Les caractères de cette action cardio-vasculaire de la pepsine et son mécanisme ont été étudiés par MM. Lœper et Mougeot.

Le chien semble moins sensible que l'homme à l'injection de pepsine. Il fait, en effet, à chaque digestion une forte résorption peptique, due à son régime carné et s'habitue à une grande pepsinémie physiologique et périodique.

L'injection de doses progressivement croissantes ont permis, sous le contrôle du kymographe, de trouver la quantité de pepsine nécessaire pour obtenir, chez cet animal, une action cardio-vasculaire nette.

Ainsi qu'il est possible de le suivre sur la courbe ci-contre, l'injection de 0 gr. 01 p. kg. ne provoqua qu'une dénivellation insignifiante du tracé. Avec 0 gr. 02 par kg., on obtint une chute de pression importante et durable, atteignant au maximum 4 cm. de Hg avec retour en 18 minutes à un chiffre presque égal au chiffre initial.

Dans l'ensemble du tracé, on ne remarque, à aucun moment, une modification du rythme cardiaque.

Mais, phénomène très important, *après atropinisation à raison de 0 gr. 001 p. kg. (ce qui équivaut à la section des X) on a pu injecter 0,06 p. kg. sans provoquer plus qu'une dénivellation très faible et très passagère du tracé kymographique.*

La pepsine exerce donc son action cardio-vasculaire surtout par l'intermédiaire du vague. Cette conclusion expérimentale confirme entièrement les observations et les interprétations cliniques

pression 13 cm Hg

injection de
pepsine - 0,02 p.Kg

Pression minimum
9 cm Hg



Atropinisation

Injection de pepsine

0^h 03 h 42 Kg

que nous avons exposées plus haut.

Une dernière expérience enfin souligne la légitimité de cette conclusion : l'injection de peptone à la dose de 0 gr. 020 ou 0 gr. 025 p. kg. provoque également une hypotension passagère. Mais celle-ci s'observe malgré l'atropinisation. Elle n'exige pas, pour apparaître, l'intégrité des vagues, condition absolument nécessaire pour obtenir le même résultat avec la pepsine. Ceci montre bien encore l'affinité particulière de cette dernière substance pour le nerf pneumogastrique.

Toutes ces constatations amènent à penser que la résorption peptique n'est sans doute pas étrangère à certains troubles circulatoires observés au cours des dyspepsies et que l'action de la pepsine sur la vague doit en revendiquer une partie.

Elles conduisent également à employer la pepsine comme hypotenseur en thérapeutique.

Celle-ci entraîne, en effet, une hypotension au moins égale à celles des nitrites et des éthers de benzyle et d'une durée beaucoup plus longue chez les hypertendus que chez les sujets normaux.

Cette médication est, d'autre part, bien tolérée; les injections peuvent se répéter fréquemment et semblent additionner leurs effets.

Une première injection de pepsine abaissa ainsi la tension d'un malade de 19-12 à 16-10 1/2, tension qui, plusieurs jours plus tard, ne remonta qu'à 16-11 et qui, après une deuxième injection, s'abaissa encore à 14-8 1/2.

CONCLUSIONS

- I. — L'hyperpepsie gastrique n'accompagne pas toujours l'hyperchlorhydrie et peut exister seule. A l'état normal certains aliments éveillent plutôt la fonction peptique que la fonction chlorhydrique, et inversement. Dans les états pathologiques, la dissociation chlorhydro peptique est fréquente. L'étude de la sécrétion peptique du repas d'épreuve ne fournit pas d'argument diagnostique de grande valeur. Mais il faut retenir pourtant une hyperpepsie notable du liquide retiré à jeun accompagne souvent l'ulcus.
- II. — La pepsine ne reste pas confinée à l'intérieur du tube digestif. Elle se répand dans la circulation où son abondance varie avec les différentes étapes de la digestion et les différents états pathologiques.

Elle est nulle à jeun chez le sujet sain et s'élève constamment et de façon notable après les repas.
- III. — Au cours des maladies de l'estomac, l'activité peptique du sérum est variable; elle n'est pas toujours en rapport avec l'abondance de la sécrétion peptique de la muqueuse et la discordance entre elles est fréquente. L'étude de la pepsinémie ne peut donc apporter au diagnostic de ces affections aucun argument valable.

- IV. — Les fortes pepsinémies s'accompagnent assez régulièrement de troubles particuliers tels que : nausées, vertiges, diarrhée même et surtout modifications circulatoires : hypotension, troubles du rythme, troubles vaso-moteurs.
- V. — L'élimination urinaire de la pepsine suit assez exactement la courbe de l'activité peptique du sérum, à l'état normal et dans les affections gastriques. Seule, la sclérose rénale élève la première de façon souvent considérable et abaisse la seconde parfois jusqu'à zéro.
- VI. — Mais la diffusion de la pepsine est plus complète encore, car elle se propage le long du pneumogastrique et jusqu'au bulbe où il est facile de la mettre en évidence.
- VII. — L'augmentation du tonus musculaire, du péristaltisme intestinal, dans le territoire du X, sous l'influence d'une injection de pepsine, la constatation de vertiges, de réactions circulatoires chez les sujets présentant une forte pepsinémie, indiquent déjà l'action excitatrice de la pepsine sur le vague qu'elle imprègne.
- L'expérimentation, en montrant que l'intégrité du pneumogastrique est nécessaire pour qu'apparaissent les effets hypotensifs d'une injection de pepsine, prouve bien que c'est surtout par l'intermédiaire de ce nerf que la pepsine exerce son action.

